

# 評価報告書

## ディファインド アプローチによる 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性評価法

眼刺激性試験資料編纂委員会

令和7年(2025年)2月14日

眼刺激性試験資料編纂委員会

山本 直樹 (委員長：藤田医科大学)  
小島 肇 (山口東京理科大学/国立医薬品食品衛生研究所)  
佐々木 正治 (アレクシオンファーマ合同会社)  
竹内 小苗 (P&G イノベーション合同会社) \*  
波多野 浩太 (ホーユー株式会社)  
山下 晴洋 (アステラス製薬株式会社)

\* : 令和6年3月末まで

## 略語

BCOP :	Bovine Corneal Opacity and Permeability
DA :	Defined Approach
DAL :	Defined Approach Liquids
DAS:	Defined Approach Solids
DIP :	Data Interpretation Procedure
IATA :	Integrated Approaches to Testing and Assessment
LLBO :	Laser Light-Based Opacitometer
LogP :	Octanol-water Partition Coefficient
OECD :	Organisation for Economic Cooperation and Development
OPERA :	The Open (Quantitative) Structure-Activity/Property Relationship App
OP-KIT :	Opacitometer Kit
PCA :	Principal Component Analysis
QSAR :	Quantitative Structure-Activity Relationship
QMRF :	QSAR Model Reporting Format
RhCE :	Reconstructed human Cornea Epithelium
ST :	Surface Tension
STE :	Short Time Exposure
TG :	Test Guideline
T.E.S.T. :	Toxicity-Estimation-Software-Tool-Test
VP :	Vapour Pressure
UN GHS :	United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals
UVCB :	Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products or Biological Materials
WS :	Water Solubility

## 添付資料

1. DAL-1 スキーム
2. DAL-2 スキーム
3. DAS スキーム
4. DAL-1 EpiOcular™ EIT と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (37 物質)
5. DAL-1 SkinEthic™ EIT と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (37 物質)
6. DAL-2 と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (45 物質)
7. DAS と SkinEthic™ TTS の予測性を比較した被験物質リスト (71 物質)

## 要旨

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 試験法ガイドライン (Test Guideline: TG, 467) に掲載された眼に対する重篤な損傷性および眼刺激性定義アプローチ (Defined Approach: DA, 定義済み総合判定方式) である DAL (Defined Approach Liquids) および DAS (Defined Approach Solids) は、物理化学的特性や既存の TG を組み合わせた眼刺激性評価方法である。開発者から提案のあった液体物質および固体物質に関する予測性に関しては、OECD 専門家会議が定めた採用基準を満たしていた。DAL および DAS に準拠して実施した場合、UN GHS (United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 区分 1、UN GHS 区分 2 への分類および区分に該当しない場合の識別を可能とする組み合わせであると本委員会は考える。

ただし、DAL-1、DAL-2 および DAS とともに主要試験であるウシ角膜を用いる混濁度および透過性 (Bovine Corneal Opacity and Permeability: BCOP) レーザー光ベースのオパシトメーター (Laser Light-Based Opacitometer: LLBO) 試験を実施できる施設が日本にはなく、海外に試験を依頼せねばならない。国内で実施できる試験法を組み合わせた新たな DA が早急に TG 467 に追加されるべきと本委員会は考える。

## 1. 背景および目的

化学物質の眼に対する重篤な損傷性および眼刺激性の評価は、従来、経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) の定めた白色ウサギを用いた Draize 眼刺激性試験法ガイドライン (Test Guideline: TG, 405)<sup>1)</sup> により行われており、変化の程度および回復期間に基づいて UN GHS (United Nations, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals)<sup>2)</sup> の基準により、分類がなされる。UN GHS 分類によると、眼に不可逆的な影響または眼に重篤な損傷を与える (21 日以内に完全に回復しない) ものを UN GHS 区分 1 (区分 1) と定義しており、UN GHS 区分 2 (区分 2) は、眼に対する可逆的な影響または刺激を与える (21 日以内に完全に回復する) ものと定義される。区分 2 は、21 日以内に完全に回復がみられる区分 2A と 7 日以内に完全に回復がみられる区分 2B に分けられる。区分 1 および区分 2 のいずれにも該当しない化学物質は分類を必要とせず、区分に該当しない物質となる。

重篤な眼傷害を引き起こす区分 1 の化学物質の特定、あるいは眼刺激性や重篤な眼傷害の危険性について区分に該当しない化学物質の特定を目的とした *in vitro* 試験については、OECD TG 437、TG 438、TG 460、TG 491、TG 492、TG 494 および TG 496<sup>3,4,5,6,7,8,9)</sup> など、多くの TG がすでに採用されている。ただし、単一の *in vitro* 試験法で *in vivo* のウサギ眼刺激性試験 (TG 405) を代替する場合、特に中程度の分類である区分 2 を予測することが困難である。そのため、刺激性のポテンシャルを評価するためには、個々の *in vitro* 試験法の長所を組み合わせた評価戦略が推奨されている (例：トップダウンまたはボトムアップアプローチ)。

OECD では、これらの *in vitro* 試験データと物理化学的特性や化学構造による *in silico* データとの組み合わせによる評価方法として、試験と評価の統合的アプローチ (Integrated Approaches to Testing and Assessment: IATA) またはディファインド アプローチ (Defined Approach: DA, 定義済み総合判定方式) による評価が発表されている<sup>10)</sup>。DA による予測は、IATA をもとに開発され、または、UN GHS のような適用される法的基準に従って、単独あるいは追加情報とともに使用される。DA は、試験法を組み合わせることで、個々の独立した評価法による限界を克服し、より信頼性の高い結果を導くことを目的としている。

DA として開発された TG 467<sup>11)</sup> には、界面活性剤を除く液体物質に対する 2 つの DA が含まれており、それぞれハザードの特定 (区分 1、区分 2、区分に該当しない物質の 3 つの UN GHS 分類の識別<sup>2)</sup>) について記載されている。また、界面活性剤を除く固体物質には 1 つの DA が含まれている。

詳細な DA の評価結果については、「Supporting document to the Guideline on (DAs) Defined Approaches for Serious Eye Damage / Eye Irritation」(非公開) に記載されており、液体物質に関しては、多様な有機官能基 (79 種類) を持ち、幅広い用途とケミカルクラスをカバーする 86 の化学物質について、固体物質に関しては、幅広い用途とケミカルクラスをカバーする 109 の化学物質について、DA の予測、Draize 眼刺激性試験データおよび物理化学的特性などのデータセットが収集されている。同時期に OECD TG 492B (SkinEthic™ HCE TTT 法) が発出されており、この方法は本資料編纂委員会が「UN GHS 区分 1、区分 2 への分類および区分に該当しない場合の判定を可能とする試験法であるが、固体物質の UN GHS 区分の分類は慎重に評価されるべきである」と結論した *in vitro* 試験法である。これに対して、TG 467 は同様に UN GHS 区分 1、区分 2 への分類および区分に該当しない場合の判定を行うことができる物理化学的特性と既存の *in vitro* 試験の組み合わせによる評価法である。

本評価報告書では、TG 467 と DA の Supporting document を用いて、DAL (Defined Approach Liquids) および DAS (Defined Approach Solids) の科学的な妥当性を評価するとともに、TG 492B との比較も行った。

## 2. DA の性能基準とガイドラインに含まれる DA

*In vivo* 試験の試験内および試験間の変動を念頭に *in vivo* 試験の不確実性を考慮して、DA の評価には表 1 の性能基準を用いることが OECD の専門家会議で合意された。この表の中で、重要な基準は、区分 2 の一致度が 50%以上であること、区分 1 の一致度が 75%、区分外の一一致度が 70%であることに加え、区分 1 の物質が区分外と判定される割合が 5%以下である。その他の数値には若干の許容範囲が含まれている。

表 1 DA 性能基準

UN GHS	DA		
	区分 1	区分 2	区分外*
区分 1	≥ 75%	≤ 25%	≤ 5%
区分 2	≤ 30%	≥ 50%	≤ 30%
区分外*	≤ 5%	≤ 30%	≥ 70%

\* 区分外：区分に該当しない

### 2.1. DAL-1 の手順

DAL-1 は界面活性剤をのぞく液体 (単一物質) を適用物質とし、物質の物理化学的特性および OECD TG 492 ヒト再構築角膜上皮 (Reconstructed human Cornea Epithelium: RhCE) 法と OECD TG 437 ウシ角膜を用いる混濁度および透過性 (Bovine Corneal Opacity and Permeability: BCOP) レーザー光ベースのオパシトメーター (Laser Light-Based Opacitometer: LLBO) の予測モデルを組み合わせたデータ解釈手順 (Data Interpretation Procedure: DIP) を用いる。OECD TG 437 に収載されている 2 つの BCOP 試験のうち LLBO で角膜混濁度を測定する方法を用いる。

物理化学的特性および OECD TG 492 (RhCE) で区分に該当しない物質を識別し、そこで区分に該当しないと識別されなかった物質を OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する (添付資料 1 のスキームを参考)。

#### 1) 区分に該当しない物質を識別

物理化学的特性または OECD TG 492 (RhCE) より、まず、区分に該当しない物質を識別する。どちらかで区分に該当しない物質と識別された場合、それ以上の試験は必要としない。物理化学的特性情報を最初に確認する Option 1 スキーム、RhCE 試験法を最初に確認する Option 2 スキーム、どちらを先に行っても構わない。

#### 物理化学的特性

水溶性 (水に対する溶解度 water solubility: WS) 、または、オクタノール/水分配係数 (octanol-

water partition coefficient: LogP) と蒸気圧 (vapour pressure: VP) と表面張力 (surface tension: ST) の組み合わせを基にした表 2 に示す除外規定に当てはまる物質は区分に該当しない物質と識別する。

表 2 物理化学的特性による除外規定

除外規定	
WS < 0.02 mg/mL	LogP > 1 かつ
	VP > 3 mm Hg かつ
または	ST < 30 dyne/cm

物理化学的特性のデータは、実験的に測定された値が最も優先されるが、OECD の (Q) SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship) バリデーション原則に基づいたモデルから得られた予測値を使用することも可能である。試験法および予測モデルの一例を以下の表 3 にまとめた。

表 3 試験法および予測モデル

方法	LogP	VP	ST	WS
測定 OECD TG	TG 107 TG 117 TG 122	TG 104	TG 115	TG 105
予測 (Q)SAR	OPERA	OPERA	T.E.S.T. (EPA)	OPERA

#### OECD TG 492 (RhCE)

OECD TG 492 に記載されている試験法のうち EpiOcular™眼刺激性試験あるいは SkinEthic™ヒト角膜上皮モデル眼刺激性試験を用いる。TG 492 に従って、平均細胞生存率が 60%を超えた物質は区分に該当しないと識別する。

#### 2) 区分 1、区分 2 物質の識別

上記の物理化学的特性および OECD TG 492 (RhCE) で区分に該当しないと識別されなかった物質を OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する。

#### OECD TG 437 (BCOP LLBO)

TG437 の判定基準とは異なり透過性の値は使用せず、ここでは LLBO で測定した混濁度のみを用いて判定する。LIS (LLBO Irritation Score) の算出は必要としない。混濁度が 145 を超えた物質は区分 1、混濁度が 145 以下の物質は区分 2 と識別する。オパシトメーター (Opacitometer Kit: OP-KIT) で測定した結果を用いた場合の予測性も検討されたが、区分 1 の予

測性は性能基準の $\geq 75\%$ を満たさなかった。よって、OP-KIT は DAL-1 では使用できない。

## 2.2. DAL-2 の手順

DAL-2 は界面活性剤を除く液体 (単一物質) 、および、液体・固体の水溶液を適用範囲とし、OECD TG 437 (BCOP LLBO) と OECD TG 491 短時間曝露 (Short Time Exposure: STE) 法の組み合わせを用いる。DAL-1 同様、DAL-2 でも OP-KIT は使用できない。

OECD TG 491 (STE) で区分 1 物質および区分に該当しない物質を識別し、そこでどちらにも識別されなかった物質を OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に分類する (Option1) 。あるいは、まず OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 物質を識別し、そこで区分 1 に識別されなかった物質を OECD TG 491 (STE) を用いて、区分 1、区分 2、および区分に該当しない物質に識別する (Option2) 。(添付資料 2 のスキームを参考)

### OECD TG 437 (BCOP LLBO)

試験方法は DAL-1 の記載に準じる。

### OECD TG 491 (STE)

OECD TG 491 (STE) に記載されている方法に従い、被験物質の 5%および 0.05%の希釈液の細胞毒性を判定に用いる。Option1 スキームでは、OECD TG 491 (STE) の予測モデル (平均細胞生存率 70%) に従い、区分 1 物質および区分に該当しない物質を識別する。分類ができなかった物質は OECD TG 437 (BCOP LLBO) の判定が必要となる。Option2 スキームでは、OECD TG 437 (BCOP LLBO) で区分 1 と分類されなかった物質を試験し、次いで OECD TG 491 (STE) の予測モデルに従い、区分 1 物質および区分に該当しない物質を識別する。どちらにも区分されなかった物質は区分 2 に識別される。

## 2.3. DAS の手順

OECD TG 492 (RhCE) で区分に該当しない固体物質を識別し、そこで区分に該当しないと識別されなかった物質を OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する (添付資料 3 のスキームを参考) 。DAL-1 および DAL-2 同様、DAS でも OP-KIT は使用できない。

### 1) 区分に該当しない物質を識別

OECD TG 492 (RhCE) より、まず、区分に該当しない物質を識別する。どちらかで区分に該当しない物質と識別された場合、それ以上の試験は必要としない。

### OECD TG 492 (RhCE)

OECD TG 492 に記載されている試験法のうち SkinEthic™ヒト角膜上皮モデル眼刺激性試験 (SkinEthic™ HCE EITS) を用いる。TG 492 に従って、平均細胞生存率が 50%を超えた物質は区分に該当しないと識別する。

### 2) 区分 1、区分 2 物質の識別

SkinEthic™ HCE EITS で区分に該当しないと識別されなかった物質を OECD TG 437 (BCOP LLBO) を用いて区分 1 または区分 2 に識別する。

## OECD TG 437 (BCOP LLBO)

OECD TG 437 に記載されている BCOP 試験のうち LLBO で角膜混濁度を測定する方法を用いる。LIS (LLBO Irritation Score) の算出は必要としない。LLBO で測定した混濁度および透過性の値 (OD 値) を用いて判定する。混濁度が 145 および/または OD 値が 2.5 を超えた物質は区分 1、それ以外の物質は区分 2 と識別する。

### 3. DA の予測性

新たな DA 開発の基準となる現時点での DA の予測性値を TG 467 より引用して、委員会の検討結果も含み、以下に示す。

#### 3.1. DAL-1

##### 3.1.1. 物理化学的特性データについて

DAL-1 ではステップ 1 で、物理化学的特性データを用いて区分に該当しない物質の識別を可能としている (除外規定)。

Alépée らは 147 の液体物質について、分子量、オクタノール/水分配係数 (LogP)、融点、蒸気圧 (VP)、水溶性 (WS)、表面張力 (ST) の 6 つの物理化学的特性 (実測値・予測値を含む) に関して主成分分析 (principal component analysis: PCA) を基に検討した<sup>12)</sup>。その結果、WS が低い物質は区分に該当しない物質であることが多かった。また、LogP 値が高く、VP 値が高く、かつ、ST 値が低い物質は 区分に該当しない物質であることが多かった。これらを Classification Tree の予測因子として使用し、区分に該当しない物質と区分に該当する物質 (区分 1 および区分 2) を分ける最適な閾値を求めた。その結果、WS 単独または、LogP、VP、ST の 3 つの物理化学的特性の組み合わせの除外規定を組み入れることにより、ボトムアップ方式において区分に該当しない物質 (RhCE 法を単独で用いるよりも正確に) を同定することができると結論付けた。

物理化学的特性データは実測値が最優先されるが、その情報が得られない場合は *in silico* モデルから得られた予測値を用いることもできる。

DAL-1 の予測性の検討で用いられた 108 物質の実測値・予測値の利用状況は表 4 に示すとおりである。どの特性データも半数以上の物質が予測値を用いていた。LogP&VP&ST における除外規定の適用においては、およそ 30% の物質 (表 4 の最後の項目「LogP+VP+ST すべての 33 物質」) ですべての項目に予測値を用いていた<sup>1)</sup>。

---

<sup>1)</sup> 非公開資料である全データ一覧シートから、物理化学的特性データの source の列でフィルターをかけ、該当する 33 物質を確認した。

(フィルター条件 LogP : ECHA を除く、VP : ECHA を除く、ST : Jesper を除く)

表4 物理化学的特性データの実測値・予測値を利用した物質数

特性項目	実測値	予測値	利用モデル
WS	41 (うち除外規定が適用された物質：9)	67 (うち除外規定が適用された物質：14)	OPERA (66) EPISuite (1)
LogP	39	69	OPERA (68) EPISuite (1)
VP	31	77	OPERA (76) EPISuite (1)
ST*	41	65	T.E.S.T. (53) ACD/Labs (12)
LogP+VP+ST すべて		33 (うち除外規定が適用された物質：3)	

\* 2 物質はデータなし

表5では、除外規定が適用された物質だけを抽出し、物理化学的特性データそれぞれについて、実測値あるいは予測値が用いられた物質数を示している。

WSにより除外規定が適用された物質が23、LogP & VP & STにおける除外規定が適用されていた物質が20、うちどちらにも当てはまる物質が6物質であるので、23+20-6であることから、37物質となる。除外規定が適用され区分に該当しないと判断された37物質は、いずれも*in vivo*のデータより区分に該当しない物質であった。よって、本委員会は、DAL-1において、物理化学的特性データ(実測値・予測値)を用いて、区分に該当しない物質を識別することは可能であると考えた。

表5 除外規定が適用された物質数

除外規定	総数*	実測	予測	使用モデル
WS<0.02	23	9	14	OPERA
LogP>1 かつ、 VP>3 かつ、 ST<30	20	LogP: 8 VP: 7 ST: 13	LogP: 12 VP: 13 ST: 7	LogP: OPERA VP: OPERA ST: T.E.S.T.

\* 規定除外 WS<0.02 と LogP>1 & VP>3 & ST<30 のどちらにも当てはまる(重複する)物質は6物質

### 3.1.2. DAL-1 の予測性

RhCE法ごとにDAL-1 (EpiOcular™ EIT) およびDAL-1 (SkinEthic™ EIT) の予測性を表6にまとめた。物理化学的特性情報を最初に確認するOption 1 スキーム、RhCE試験法を最初に確認するOption 2 スキーム、どちらも、その予測性は同じであった。

DAL-1の予測性はRhCE法にEpiOcular™ EITを用いた場合もSkinEthic™ EITを用いた場合も、表1に示す性能基準を満たしていた。前述したように、OP-KITはDAL-1では使用できない。

表6 DAL-1 予測性

UN GHS	DAL-1 (EpiOcular™ EIT) 94 物質			DAL-1 (SkinEthic™ EIT) 86 物質		
	区分 1	区分 2	区分外**	区分 1	区分 2	区分外**
区分 1	76.5% (13.0/17) *	23.5% (4.0/17)	0.0% (0.0/17)	76.5% (13.0/17)	23.5% (4.0/17)	0.0% (0.0/17)
区分 2	27.3% (6.0/22)	59.1% (13.0/22)	13.6% (3.0/22)	30.4% (7.0/23)	68.7% (15.8/23)	0.9% (0.2/23)
区分に該当 しない	5.5% (3.0/55)	24.0% (13.2/55)	70.5% (38.8/55)	3.1% (1.4/46)	17.2% (7.9/46)	79.7% (36.7/46)

\* *in vivo* との一致率 (%) は加重算出した。たとえば、ある被験物質について3回の試験結果があり、2回は区分1、1回は区分2と識別された場合、区分1および区分2の予測はそれぞれ0.66(2/3)、0.33(1/3)とした。

\*\* 区分に該当しない

### 3.2. DAL-2 の予測性

表7にDAL-2の予測性を、DAL-2 オプション1スキーム (STE>BCOP LLBO) を用いた場合についてまとめた。

表7 DAL-2 予測性

UN GHS	DAL-2 164 物質		
	区分 1	区分 2	区分外**
区分 1	81.2% (13.8/17) *	17.6% (3.0/17)	1.2% (0.2/17)
区分 2	30.2% (7.2/24)	56.3% (13.5/24)	13.5% (3.2/24)
区分に該当しない	4.1% (5.1/123)	10.6% (13.0/123)	85.3% (104.9/123)

\* *in vivo* との一致率 (%) は加重算出した。

\*\* 区分に該当しない

DAL-2 の予測性は表1に示す性能基準を満たしていた。

### 3.3. DAS の予測性

表8にDASの予測性を、DASスキームを用いた場合についてまとめた。DASの予測性は表1に示す性能基準を満たしていた。

表 8 SkinEthic™ HCE EITS と BCOP LLBO による DAS 予測性

UN GHS	DAS 109 物質		
	区分 1	区分 2	区分外**
区分 1	77.4% (24.0/31) *	22.6% (7.0/31)	0.0% (0.0/31)
区分 2	29.5% (5.3/18)	52.3% (9.4/18)	18.2% (3.3/18)
区分に該当しない	1.7% (1.0/60)	28.3% (17.0/60)	70.0% (42.0/60)

\* *in vivo* との一致率 (%) は加重算出した。

\*\* 区分に該当しない

### 3.4. TG 492B との比較

DA における区分 2 の利用に関しては、同時期に OECD より公表された区分 2 の利用を促す TG 492B (13) との比較を行った。以下に DAL-1 (EpiOcular™ EIT) および DAL-1 (SkinEthic™ EIT) と TG 492B 液体 (SkinEthic™ TTL) のみの比較結果を表 9 に示す。SkinEthic™ TTL における区分 2 の予測性は 79.8%であり DAL-1 より 10~20%高かった。

表 9 DAL-1 (11) と SkinEthic™ TTL (13) の一致率比較

UN GHS	DAL-1 EpiOcular™ EIT 94 物質			DAL-1 SkinEthic™ EIT 86 物質			SkinEthic™ TTL 70 物質		
	区分 1	区分 2	区分外 *	区分 1	区分 2	区分外 *	区分 1	区分 2	区分外 *
区分 1	76.5%	23.5%	0.0%	76.5%	23.5%	0.0%	85.4%	14.6%	0.0%
区分 2	27.3%	59.1%	13.6%	30.4%	68.7%	0.9%	20.2%	79.8%	0.0%
区分に 該当し ない	5.5%	24.0%	70.5%	3.1%	17.2%	79.7%	0.0%	20.8%	79.2%

\* 区分に該当しない

また、同一の物質の結果のみを抽出して DA と SkinEthic™ TTL/TTS の一致率を比較した。

DAL-1 の EpiOcular™ EIT および SkinEthic™ EIT 並びに SkinEthic™ TTL における予測性を表 10 および表 11 に示す。なお、評価物質数は同じだが、評価物質種が異なるため、DAL-1 の EpiOcular™ EIT および SkinEthic™ を同条件で評価することはできない。区分 1 の予測性は同等であるが、区分に該当しない物質の予測性は DAL-1 の EpiOcular™ EIT および SkinEthic™ が高かった。区分 2 の予測性は SkinEthic™ TTL が高かった。

次に、表 12 に示すように DAL-2 と SkinEthic™ TTL を比較したところ、区分 1 の予測性は同等であり、区分 2 の予測性においては、SkinEthic™ TTL の方が高く、区分に該当しない物質の予測性については DAL-2 の方が高かった。

固体物質の予測性に関しては、表 13 に示すように DAS と SkinEthic™ TTS を比較した。区分 1 の予測性は、SkinEthic™ TTS の方が高かったが、区分 2 や区分に該当しない物質の予測性は同等であった。DAS と比較すると SkinEthic™ TTS は、区分 2 の予測では区分に該当しない物質と予測することが多く、区分に該当しない物質 (Gluconolactone) を区分 1 と分類した結果もあった (添付資料 7) 。なお、各試験法の結果と被験物質に関しては、添付資料 4~7 に記載している。

区分 2 の評価という点では SkinEthic™ TTL の方が DAL よりも予測性は高いが、SkinEthic™ TTS は DAS と同程度であった。なお、DAL-1、DAL-2 および DAS は、いずれも OECD の定めた性能基準を満たしていた。利用者は、各試験法の特徴や被験物質の特性を理解し、試験法の取捨選択を行う必要があると考える。

表 10 DAL-1 (EpiOcular™ EIT) と SkinEthic™ TTL との予測性比較 (37 物質)\*\*

UN GHS	DAL-1 EpiOcular™ EIT			SkinEthic™ TTL		
	区分 1	区分 2	区分外*	区分 1	区分 2	区分外*
区分 1	83.3% (10/11)	16.7% (2/12)	0.0% (0/12)	83.3% (10/11)	16.7% (2/12)	0.0% (0/12)
区分 2	28.6% (4/14)	64.3% (9/14)	7.1% (1/14)	0.0% (0/14)	100.0% (0/14)	0.0% (0/14)
区分に該当しない	0.0% (0/11)	0.0% (0/11)	100.0% (11/11)	0.0% (0/11)	36.4% (4/11)	63.6% (7/11)

\* 区分に該当しない

\*\* 複数の試験結果があり、結果が一致していない物質は多数決とし、同数の場合には刺激性の低い区分に分類した

表 11 DAL-1 SkinEthic™ EIT と SkinEthic™ TTL との予測性比較 (37 物質)\*\*

UN GHS	DAL-1 SkinEthic™ EIT			SkinEthic™ TTL		
	区分 1	区分 2	区分外*	区分 1	区分 2	区分外*
区分 1	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)	0.0% (0/12)	83.3% (10/12)	16.7% (2/12)	0.0% (0/12)
区分 2	28.6% (4/14)	71.4% (10/14)	0.0% (0/14)	0.0% (0/14)	100.0% (0/14)	0.0% (0/14)
区分に該当しない	0.0% (0/11)	0.0% (0/11)	100.0% (0/11)	0.0% (0/11)	18.2% (2/11)	81.8% (9/11)

\* 区分に該当しない

\*\* 複数の試験結果があり、結果が一致していない物質は多数決とし、同数の場合には刺激性の低い区分に分類した。

表 12 DAL-2 と SkinEthic™ TTL との予測性比較 (45 物質) \*\*

UN GHS	DAL-2			SkinEthic™TTL		
	区分 1	区分 2	区分外*	区分 1	区分 2	区分外*
区分 1	84.6% (11/13)	15.4% (2/13)	0.0% (0/13)	84.6% (11/13)	15.4% (2/13)	0.0% (0/13)
区分 2	40.0% (6/15)	60.0% (9/15)	0.0% (0/15)	6.7% (1/15)	93.3% (14/15)	0.0% (0/15)
区分に該当 しない	0.0% (0/17)	5.9% (1/17)	94.1% (16/17)	0.0% (0/17)	17.6% (3/17)	82.4% (14/17)

\* 区分に該当しない

\*\* 複数の試験結果があり、結果が一致していない物質は多数決とし、同数の場合には刺激性の低い区分に分類した

表 13 DAS と SkinEthic™ TTS との予測性比較 (71 物質) \*\*

UN GHS	DAS			SkinEthic™ TTS		
	区分 1	区分 2	区分外*	区分 1	区分 2	区分外*
区分 1	73.9% (17/23)	26.1% (6/23)	0.0% (0/23)	82.6% (19/23)	17.4% (4/23)	0.0% (0/23)
区分 2	31.3% (5/16)	50.0% (8/16)	18.8% (3/16)	18.8% (3/16)	50.0% (8/16)	31.3% (5/16)
区分に該当 しない	0.0% (0/32)	31.3% (10/32)	68.8% (22/32)	3.1% (1/32)	25.0% (8/32)	71.9% (23/32)

\* 区分に該当しない

\*\* 複数の試験結果があり、結果が一致していない物質は多数決とし、同数の場合には刺激性の低い区分に分類した

### 3.4. 本委員会の DAL および DAS に関する見解

TG 467 に準拠した DAL-1、DAL-2 および DAS は、区分 1、区分 2 の分類および区分に該当しない場合の判定を可能とする試験法であると本委員会は考える。なお、DAL-1 は、物理化学的特性データのみで眼刺激性がないと評価できるスキームである。また、そのデータの取得に *in silico* の予測モデルの利用を可能とした。すなわち、TG 467 は *in silico* を用いて眼刺激性がないと評価できるスキームが示された初の公文書であり、区分に該当しないことを、眼刺激性試験を実施せずに判定できることから、有用性が高いと考える。

ただし、DAL-1、DAL-2 および DAS とともに必要である LLBO を用いた BCOP を実施できる施設が現時点では日本にはなく、海外に依頼せねばならない。国内で実施できる方法を組み合わせ新たな DA が早急に検討され、TG 467 に追加されることを期待する。

## 4. DA の留意点

DA の開発にあたり、留意する点は適用範囲とボーダーラインの設定、*in silico* の利用等が挙げられる。DAL-1 において *in silico* は、RhCE の偽陽性結果を補完して区分に該当しない物質

を判別する役割を果たしており、予測性能の向上に貢献している。

以下に適用範囲とボーダーラインについての留意点を記す。今後、新たな *in vitro* 試験や *in silico* を両アプローチに組み込む場合や新たな組み合わせを提案する場合には、以下の点に留意する必要がある。

#### 4.1. 適用範囲

個々の情報源の結果から、それぞれのTGで詳述されているように、当該化学物質が適用範囲から外れている場合、このDAは使用できない。

DAL-1 は界面活性剤や固体物質には適用できない。DAL-1 は、液体原体に適用できる。ただし、混合物、UVCB<sup>2</sup>、多成分構成物質を除く。不純物が >5% かつ <20% 濃度の場合には、不純物の物理化学的特性も考慮する必要があり、すべての成分が除外規定に当てはまる時のみ、液体は区分に該当しない物質と予測する。

DAL-2 は、界面活性剤や水に分散した固体物質には適用できない。DAL-2 は、液体原体、および液体・固体の水溶液に適用できる。

DAS は、液体には適用できない。原体の界面活性剤を除く固体物質に適用できる（すなわち、ピペッティング不可能な試験物質）。

ユーザーは、それぞれの TG に規定されている個々の *in vitro* 試験方法の限界を理解する必要がある。それらは新たなデータにより改訂されるので、定期的を確認すべきである。それぞれの TG の最新バージョンを常に確認する必要がある。ユーザーはまた、それぞれの TG に指定されている物理化学的特性を測定するための個々の方法の限界を理解する必要がある。

その他の試験法の組み合わせについては、今後の検討・承認を経て、本 TG に含まれる可能性がある。

#### 4.2. ボーダーライン

##### 1) DAL-1 予測に関連したTGのボーダーラインの取り扱い法

それぞれの *in vitro* 法 (TG 437, TG 492) のTGsに記載されている各試験法の適用範囲を以下に示す。別に考慮する事項として、適用範囲内物質であっても、試験結果は本質的にバラツキやすく、これらのバラツキは、特に (分類) カットオフ閾値に近い場合、すなわち境界範囲内にある場合、試験結果を不確実にする。それぞれのTGs内に記載されている不確実性の程度を制御するために、以下の手順が示されている。

- ✓ TG 492 (RhCE) : 少なくとも2つの組織モデルからなる単一の試験の結果が明白である場合、十分な結果となる。しかし、反復測定の内一致および/または組織モデルの平均生存率が60±5%にある境界結果の場合、第2の試験の実施、および2回の試験の間で不一致の場合には第3の試験を考慮すべきである。
- ✓ TG 437 (BCOP LLBO) : 角膜混濁 (Lux/7、平均混濁度>145) で区分1と予測される。最初の試験で混濁 (Lux/7) を持つ3つの角膜のうち1つが<130となるような境界線の結果が発生した場合は、第2の試験の実施、および2回の試験の間で不一致の場合は第3の試験を考慮する必要がある。

<sup>2</sup> UVCB : 組成が未知または変化する物質、複雑な反応生成物または生物材料、Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction Products or Biological Materials

## 2) DAL-2予測に関連したTGのボーダーラインの取り扱い法

それぞれの*in vitro*法 (TG 437、TG 491) のTGsに記載されている各試験法の適用範囲を以下に示す。別に考慮する事項として、適用範囲内物質であっても、試験結果は本質的にばらつきやすく、これらのバラツキは、特に (分類) カットオフ閾値に近い場合、すなわち境界範囲内にある場合、試験結果を不確実にする。それぞれのTGs内に記載されている不確実性の程度を制御するために、以下の手順が示されている。

- ✓ TG 437 (BCOP LLBO): 角膜混濁 (Lux/7、平均混濁度>145) で区分1と予測される。最初の試験で混濁 (Lux/7) を持つ3つの角膜のうち1つが<130となるような境界線の結果が発生した場合は、第2の試験を実施し、および 2 回の試験の間で不一致の場合は 第3の試験を考慮する必要がある。
- ✓ TG 491 (STE): 独立した 3 回の反復試験から得られた最終的な細胞生存率の標準偏差は、被験化学物質の濃度 5%と 0.05%の両方で 15未満であること。標準偏差が 15以上の場合、その結果を用いず、さらに 3 回反復試験を実施する。

## 3) DAS予測に関連したTGのボーダーラインの取り扱い法

それぞれの*in vitro*法 (TG 437、TG 492) のTGsに記載されている適用範囲が使用できる各情報である。別に考慮する事項として、適用範囲内物質であっても、試験結果は本質的にバラツキやすく、これらのバラツキは、特に (分類) カットオフ閾値に近い場合、すなわち境界範囲内にある場合、試験結果を不確実にする。それぞれのTGs内に記載されている不確実性の程度を制御するために、以下の手順が示されている。

- ✓ TG 492 (RhCE): 少なくとも2つの組織モデルからなる単一の試験の結果が明白である場合、十分な結果となる。しかし、反復測定の間で非一致および/または組織モデルの平均生存率が $50 \pm 5\%$ にある境界結果の場合、第2の試験の実施、および2回の試験の間で不一致の結果の場合に第3の試験を考慮すべきである。
- ✓ TG 437 (BCOP LLBO): 角膜混濁 (Lux/7、平均混濁度>145) で区分1と予測される。最初の試験で混濁 (Lux/7) を持つ3つの角膜のうち1つが<130となるまたは平均ODが2.5を超える、あるいは3つの角膜のうち1つのODが2.0未満となるような境界線の結果が発生した場合は、第2の試験の実施、および 2 回の試験の間で不一致の場合は 第3の試験を考慮する必要がある。

## 4.3. 物理化学的特性データに予測モデルを用いる場合の留意点

TG 467 では、物理化学的特性データの実測値がない場合、OECD の (Q) SAR バリデーション原則に基づいた計算モデルから得られた予測値を使用することも可能としている。バリデーション原則は以下の 5 項目から成る。

- エンドポイントの定義
- 曖昧さのないアルゴリズム
- 適用範囲の定義
- 適合度、頑健性、予測性の適切な評価
- 可能ならば、メカニズムに関する解釈

本 TG467 で推奨されている OPERA (The Open (Quantitative) Structure-activity/property Relationship App) は、この OECD の (Q) SAR バリデーション原則に基づいて開発された QSAR モデルである。DAL-1 の除外規定に用いられる LogP&VP&WS の予測に関しては、QSAR モデルに関わる様式 (QMRF: QSAR Model Reporting Format) が作成されている<sup>14)</sup>。予測値だけでなく、適用範囲指数や、調査物質が適用範囲内であるときにはさらに信頼水準指数など予測値の信頼性の指標となる情報も得られる。これらの情報を理解して、予測値を適切に評価し、本 TG467 に用いる必要がある。特に、予測値がカットオフ値近傍である場合は、その扱いは注意を要する。

DAL-1 の除外規定に用いられるもう一つの物理化学的特性である ST については T.E.S.T. (Toxicity Estimation Software Tool) が推奨されている<sup>15)</sup>。T.E.S.T.ではいくつかの QSAR 方法論が用いられている。ST のユーザーガイドによると、4つの QSAR の方法論 (Hierarchical clustering method, Single model method, Group contribution method, Nearest neighbor method) で得られた予測値の平均値を用いるコンセンサス法 (consensus method) により予測性と物質の適用対象においてもっともよい結果を得ることができるとしている。

*In silico* モデルの妥当性および予測結果の評価に関しては、OECD QSAR framework において、A guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure-Activity Relationship models, predictions, and results based on multiple predictions (定量的) 構造活性相関モデル、予測、および複数の予測に基づく結果の規制評価のためのガイダンスが開発され、2023 年 12 月に公開されている<sup>16)</sup>。このように *in silico* QSAR モデルは今後も様々な発展があることが期待されるため、モデルを使用する者は上記ガイダンスを参考にして、各モデルの長所・短所を十分に理解したうえで、利用する必要がある。

#### 4.4. 今後の DA 開発の留意点

新たな試験法の組み合わせや新たなモデルを TG 467 に加える場合には、性能基準値および DA の留意点をよく理解して開発に取り組むべきと考える。なお、DAL はケーススタディとして OECD IATA Case study でも公表されている<sup>17)</sup>。

### 5. 結論

DA は、物理化学的特性や既存の TG を組み合わせた方法である。今回 TG 467 に含まれた DAL および DAS の予測性は、OECD 専門家会議が定めた採用基準を満たしていた。

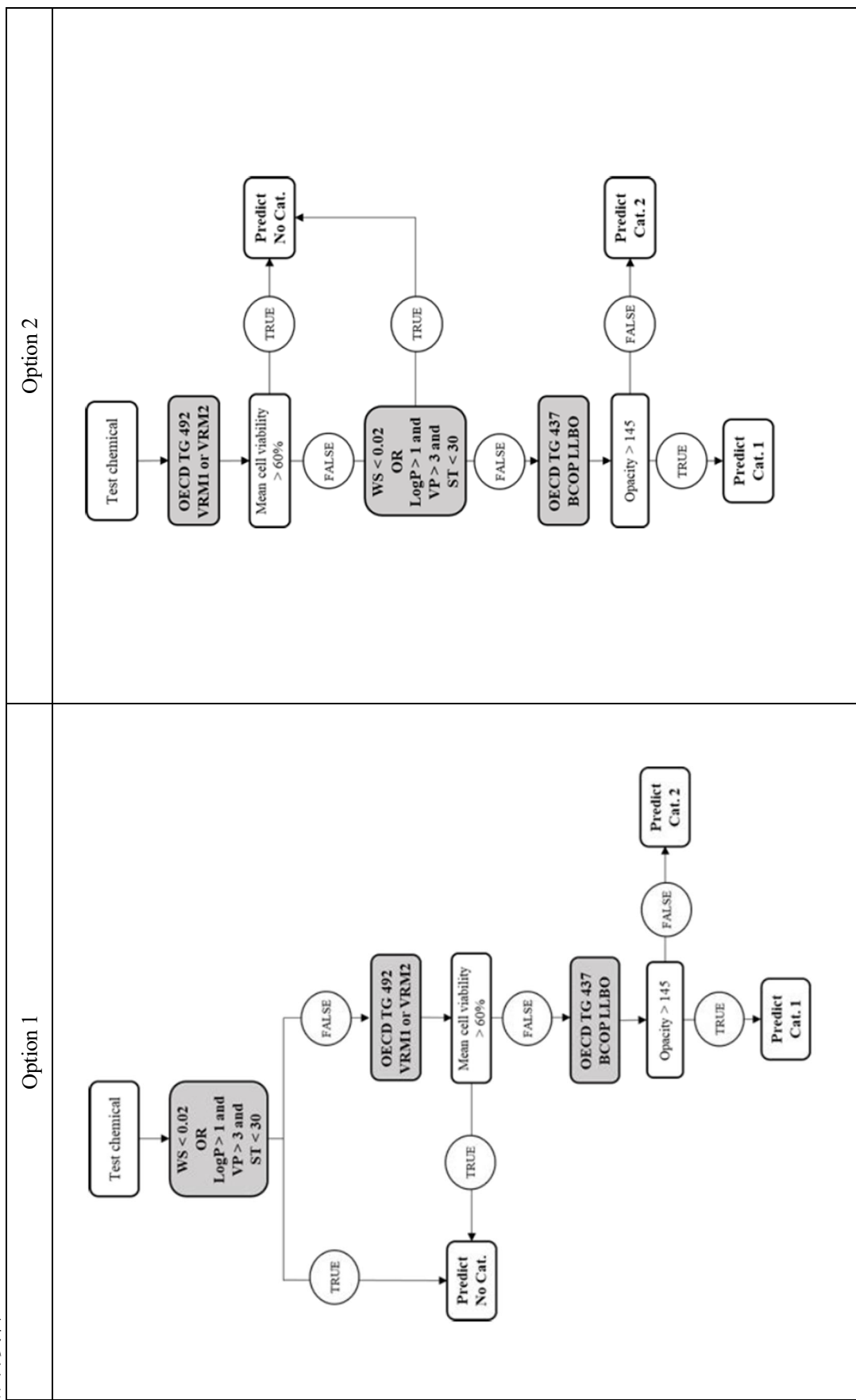
TG467 に準拠した DAL-1、DAL-2 および DAS は、区分 1、区分 2 の分類および区分に該当しない場合の判定を可能とする試験法であると本委員会は考える。

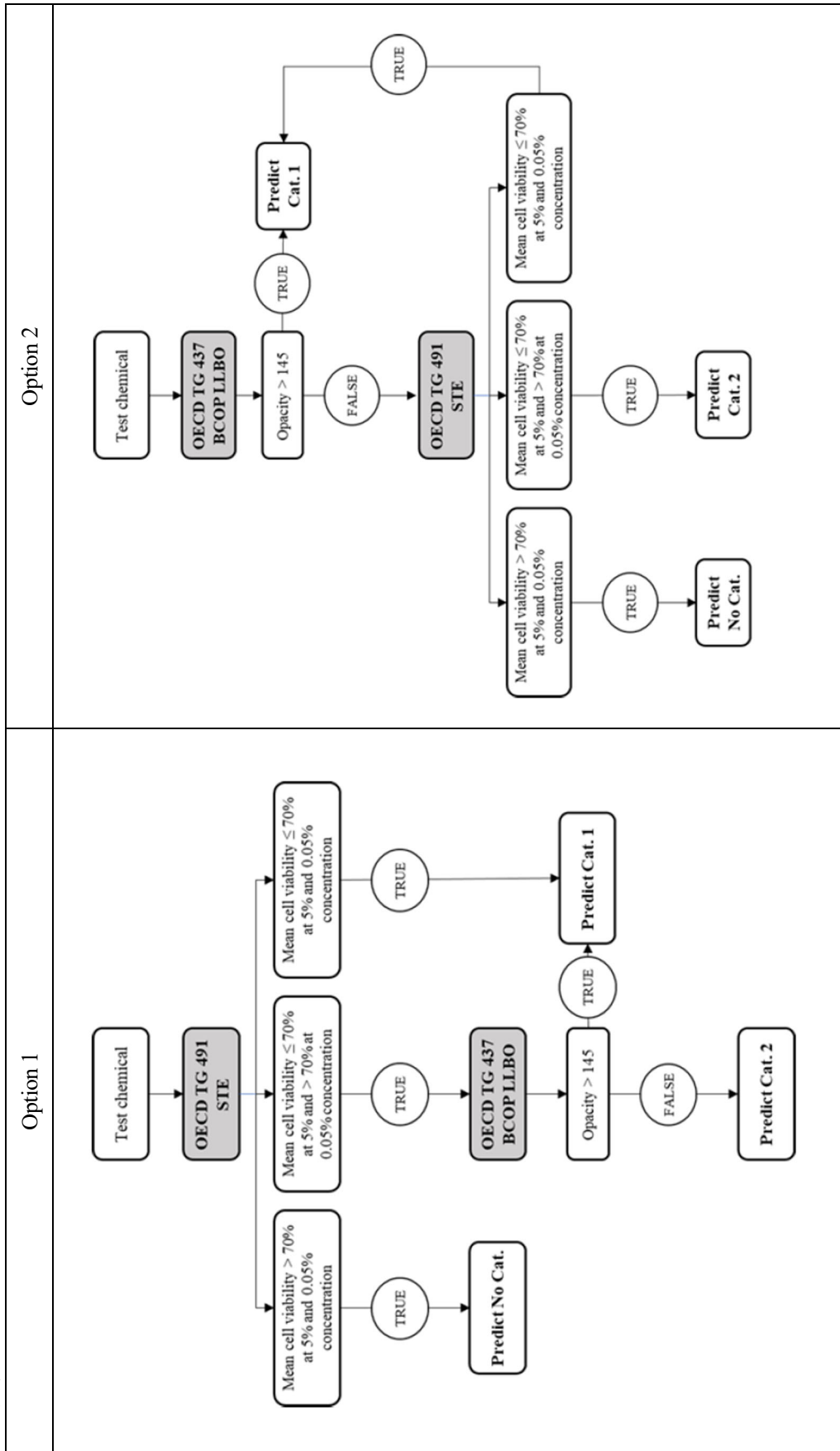
ただし、DAL-1、DAL-2 および DAS とともに主要試験である BCOP LLBO を実施できる施設は日本にはなく、海外に依頼せねばならない。国内で実施できる試験法を組み合わせた新たな DA が早急に TG 467 に追加されるべきと本委員会は考える。

## 6. 参考文献

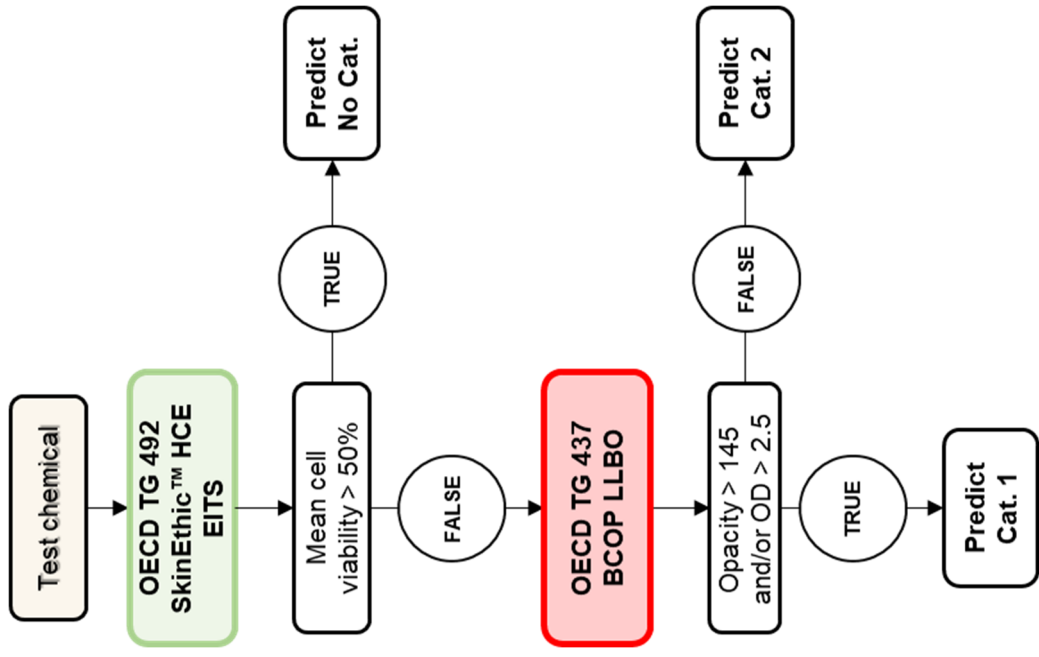
- 1) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.
- 2) United Nations (UN) (2023), Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Tenth revised edition, New York and Geneva, United Nations Publications.
- 3) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.
- 4) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.
- 5) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 6) OECD (2023). Guideline for Testing of Chemicals No. 491: Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 7) OECD (2024). Guideline for Testing of Chemicals No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 8) OECD (2021). Guideline for Testing of Chemicals No. 494: Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 9) OECD (2024). Guideline for Testing of Chemicals No. 496: *In vitro* Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. Organization for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 10) OECD (2024). Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation, Third Edition. Series on Testing and Assessment No.263. ENV Publications, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.
- 11) OECD (2024) Guideline for Testing of Chemicals No.467, Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 12) Alépée N, Adriaens E, Abo T, Bagley D, Desprez B, Hibatallah J, Mewes KR, Pfannenbecker U, Sala A, Van Rompay AR, Verstraelen S, McNamee P. (2019). Development of a defined approach for eye irritation for serious eye damage for neat liquids based on cosmetic Europe analysis of *in vitro* RhCE and BCOP test methods, *Toxicology In Vitro* 59, 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.011>
- 13) OECD (2024) Guideline for Testing of Chemicals 492B. Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for Eye Hazard, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 14) Mansouri, K., Grulke, C.M., Judson, R.S. *et al.* OPERA models for predicting physicochemical properties and environmental fate endpoints. *J Cheminform* 10, 10 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0263-1>

- 15) User's Guide for T. E. S. T. (Toxicity Estimation Software Tool) Version 5.1.  
<https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/600r16058.pdf>
- 16) OECD (2023) Series on Testing and Assessment No.386, (Q)SAR assessment framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure–Activity Relationship models, predictions, and results based on multiple predictions, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
- 17) OECD (2023) Series on Testing and Assessment No. 375, Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for “Eye hazard identification” of “non-surfactant neat liquids” , Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.





添付資料3 DAS スキーム



添付資料 4 DAL-1 EpiOcular™ EIT と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (37 物質)

Chemical Name	CAS RN	UN GHS	DAL-1 EpiOcular™ EIT 結果	SkinEthic™ TTL 結果
2-Hydroxy iso-butyric acid ethyl ester	80-55-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Benzensulphonylchloride	98-09-9	Cat 1	Cat 1	Cat 1
bis-(3-Aminopropyl)-tetramethyldisiloxane	2469-55-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Cyclohexanol	108-93-0	Cat 1	Cat 2	Cat 1
Diethylethanolamine	100-37-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Ethylhexyl acid phosphate ester	12645-31-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Hydroxyethyl acrylate	818-61-1	Cat 1	Cat 1	Cat 2
Benzyl alcohol	100-51-6	Cat 1	Cat 2	Cat 1
(Ethylethanolamine propyl)trimethoxysilane	1760-24-3	Cat 1	Cat 1	Cat 2
(3-Aminopropyl)triethoxy silane	919-30-2	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Methoxyethyl acrylate	3121-61-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
n-Octylamine	111-86-4	Cat 1	Cat 1	Cat 1
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Acetone	67-64-1	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Cyclopentanol	96-41-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl acetate	79-20-9	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl ethyl ketone	78-93-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
n-Octanol	111-87-5	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Furfural	98-01-1	Cat 2	Cat 2	Cat 2

iso-Propanol	67-63-0	Cat 2	Cat 2	Cat 2
3-Chloropropionitrile	542-76-7	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Butyl Dipropasol Solvent	29911-27-1	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Ethyl-2-methyl acetoacetate	609-14-3	Cat 2	Cat 2	Cat 2
n-Butanal	123-72-8	Cat 2	Cat 2	Cat 2
2-Pseudoionone	141-10-6	Cat 2	No Cat	Cat 2
iso-Propyl acetoacetate	542-08-5	Cat 2	Cat 2	Cat 2
2,2-Dimethyl-3-pentanol	3970-62-5	No Cat	No Cat	Cat 2
Methyl iso-butyl ketone	108-10-1	No Cat	No Cat	Cat 2
n-Butyl acetate	123-86-4	No Cat	No Cat	No Cat
1,3-Di-iso-propyl benzene	99-62-7	No Cat	No Cat	No Cat
1-Methylpropylbenzene	135-98-8	No Cat	No Cat	No Cat
2,4-Pentandiol	625-69-4	No Cat	No Cat	No Cat
2-Methylpentane	107-83-5	No Cat	No Cat	No Cat
Bromo-2-butane	78-76-2	No Cat	No Cat	Cat 2
Dioctyl carbonate	1680-31-5	No Cat	No Cat	Cat 2
Dodecane	112-40-3	No Cat	No Cat	No Cat
Glycerol	56-81-5	No Cat	No Cat	No Cat

添付資料 5 DAL-1 SkinEthic™ EIT と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (37 物質)

Test Chemical Name	CAS RN	UN GHS 区分	DAL-1 SkinEthic™ EIT 結果	SkinEthic™ TTL 結果
2-Hydroxy iso-butyric acid ethyl ester	80-55-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Benzensulphonylchloride	98-09-9	Cat 1	Cat 1	Cat 1
bis-(3-Aminopropyl)-tetramethyldisiloxane	2469-55-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Cyclohexanol	108-93-0	Cat 1	Cat 2	Cat 1
Diethylethanolamine	100-37-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Ethylhexyl acid phosphate ester	12645-31-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Hydroxyethyl acrylate	818-61-1	Cat 1	Cat 1	Cat 2
Benzyl alcohol	100-51-6	Cat 1	Cat 2	Cat 1
(Ethylenediamine propyl)trimethoxysilane	1760-24-3	Cat 1	Cat 1	Cat 2
(3-Aminopropyl)triethoxy silane	919-30-2	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Methoxyethyl acrylate	3121-61-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
n-Octylamine	111-86-4	Cat 1	Cat 1	Cat 1
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Acetone	67-64-1	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Cyclopentanol	96-41-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl acetate	79-20-9	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl ethyl ketone	78-93-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
n-Octanol	111-87-5	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Furfural	98-01-1	Cat 2	Cat 2	Cat 2

iso-Propanol	67-63-0	Cat 2	Cat 2	Cat 2
3-Chloropropionitrile	542-76-7	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Butyl Dipropasol Solvent	29911-27-1	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Ethyl-2-methyl acetoacetate	609-14-3	Cat 2	Cat 2	Cat 2
n-Butanal	123-72-8	Cat 2	Cat 2	Cat 2
2-Pseudoionone	141-10-6	Cat 2	Cat 2	Cat 2
iso-Propyl acetoacetate	542-08-5	Cat 2	Cat 2	Cat 2
2,2-Dimethyl-3-pentanol	3970-62-5	No Cat	No Cat	Cat 2
n-Butyl acetate	123-86-4	No Cat	No Cat	No Cat
Propylidyntrimethanol, propoxylated	25723-16-4	No Cat	No Cat	No Cat
1,3-Di-iso-propyl benzene	99-62-7	No Cat	No Cat	No Cat
1,4-Dibromobutane	110-52-1	No Cat	No Cat	No Cat
2,4-Pentandiol	625-69-4	No Cat	No Cat	No Cat
Bromo-2-butane	78-76-2	No Cat	No Cat	Cat 2
Dodecane	112-40-3	No Cat	No Cat	No Cat
Glycerol	56-81-5	No Cat	No Cat	No Cat
Methyl tetraglycol	23783-42-8	No Cat	No Cat	No Cat
Silan 108 (Chemical name: Trimethoxyoctylsilane)	3069-40-7	No Cat	No Cat	No Cat

添付資料6 DAL-2 と SkinEthic™ TTL の予測性を比較した被験物質リスト (45 物質)

Test Chemical Name	CAS RN	UN GHS 区分	DAL-2 結果	SkinEthic™ TTL 結果
2-Hydroxy iso-butyric acid ethyl ester	80-55-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Benzensulphonylchloride	98-09-9	Cat 1	Cat 1	Cat 1
bis-(3-Aminopropyl)-tetramethyldisiloxane	2469-55-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Cyclohexanol	108-93-0	Cat 1	Cat 2	Cat 1
Diethylethanolamine	100-37-8	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Ethylhexyl acid phosphate ester	12645-31-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Hydroxyethyl acrylate	818-61-1	Cat 1	Cat 1	Cat 2
Acetic acid (10%)	64-19-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Benzyl alcohol	100-51-6	Cat 1	Cat 2	Cat 1
(Ethylenediamine propyl)trimethoxysilane	1760-24-3	Cat 1	Cat 1	Cat 2
(3-Aminopropyl)triethoxy silane	919-30-2	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Methoxyethyl acrylate	3121-61-7	Cat 1	Cat 1	Cat 1
n-Octylamine	111-86-4	Cat 1	Cat 1	Cat 1
2-Ethyl-1-hexanol	104-76-7	Cat 2	Cat 2	Cat 2
Acetone	67-64-1	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Cyclopentanol	96-41-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl acetate	79-20-9	Cat 2	Cat 1	Cat 2
Methyl ethyl ketone	78-93-3	Cat 2	Cat 1	Cat 2
n-Octanol	111-87-5	Cat 2	Cat 2	Cat 2

Furfural	98-01-1		Cat 2	Cat 2	Cat 2
iso-Propanol	67-63-0		Cat 2	Cat 2	Cat 2
Sodium hydroxide (1%)	1310-73-2		Cat 2	Cat 1	Cat 1
Butyl Dipropasol Solvent	29911-27-1		Cat 2	Cat 2	Cat 2
Ethyl-2-methyl acetoacetate	609-14-3		Cat 2	Cat 2	Cat 2
n-Butanal	123-72-8		Cat 2	Cat 2	Cat 2
2-Pseudoionone	141-10-6		Cat 2	Cat 2	Cat 2
iso-Propyl acetoacetate	542-08-5		Cat 2	Cat 2	Cat 2
Glycolic acid (10%)	79-14-1		Cat 2	Cat 1	Cat 2
2,2-Dimethyl-3-pentanol	3970-62-5		No Cat	No Cat	Cat 2
Furan	110-00-9		No Cat	No Cat	No Cat
Methyl iso-butyl ketone	108-10-1		No Cat	No Cat	Cat 2
n-Butyl acetate	123-86-4		No Cat	No Cat	No Cat
1,3-Di-iso-propyl benzene	99-62-7		No Cat	No Cat	No Cat
1,4-Dibromobutane	110-52-1		No Cat	No Cat	No Cat
1-Methylpropylbenzene	135-98-8		No Cat	No Cat	No Cat
2,4-Dicyano-1-butene	1572-52-7		No Cat	Cat 1/Cat 2	No Cat
2,4-Pentanediol	625-69-4		No Cat	No Cat	No Cat
2-Methylpentane	107-83-5		No Cat	No Cat	No Cat
Bromo-2-butane	78-76-2		No Cat	No Cat	Cat 2
Dodecane	112-40-3		No Cat	No Cat	No Cat
Glycerol	56-81-5		No Cat	No Cat	No Cat

Methyl tetraglycol	23783-42-8	No Cat	No Cat	No Cat
Pentaerythritol, propoxylated	9051-49-4	No Cat	No Cat	No Cat
Polyethylene glycol 400	25322-68-3	No Cat	No Cat	No Cat
Silan 108 (Chemical name: Trimethoxyoctylsilane)	3069-40-7	No Cat	No Cat	No Cat

添付資料7 DAS と SkinEthic™ TTS の予測性を比較した被験物質リスト (71 物質)

Test Chemical Name	CAS RN	UN GHS 区分	DAS 結果	SkinEthic™ TTS 結果
(2R,3R)-3-((R)-1-(tert-butyl(dimethylsilyloxy)-ethyl)-4-oxazetidin-2-yl acetate	76855-69-1	Cat 2A	No Cat	No Cat
Sodium benzoate	532-32-1	Cat 2A	Cat 2	Cat 1
1-(4-Chlorophenyl)-3-(3,4-dichlorophenyl) urea	101-20-2	No Cat	No Cat	No Cat
2,2'-Methylene-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol)	103597-45-1	No Cat	No Cat	No Cat
Potassium tetrafluoroborate	14075-53-7	No Cat	No Cat	No Cat
4,4'-methylene bis-(2,6-di-tert-butylphenol)	118-82-1	No Cat	No Cat	No Cat
2,5,6-triamino-4-pyrimidinol sulphate	1603-02-7	No Cat	No Cat	Cat 2
1-(9H-carbazol-4-yl)oxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol	72956-09-3	No Cat	No Cat	No Cat
propyl-4-hydroxybenzoate	94-13-3	No Cat	Cat 2	Cat 2
2-hydroxy-1,4-naphthoquinone	83-72-7	Cat 2B	Cat 1	Cat 2

1,4-dibutoxy benzene	104-36-9		Cat 2B	No Cat	No Cat
4-nitrobenzoic acid	62-23-7		Cat 2B	Cat 2	Cat 2
2,6-dichloro-5-fluoro-beta-oxo-3-pyridine propionate	96568-04-6		Cat 2B	Cat 2	Cat 2
sodium chloroacetate	3926-62-3		Cat 2B	Cat 2	Cat 2
3,3'-dithiopropionic acid	1119-62-6		Cat 2A	Cat 2	Cat 2
2-amino-3-hydroxy pyridine	16867-03-1		Cat 2A	Cat 2	No Cat
ammonium nitrate	6484-52-2		Cat 2A	Cat 2	Cat 2
dodecanoic acid	143-07-7		Cat 1	Cat 1	Cat 1
4,4'-(4,5,6,7-tetrabromo-3H-2,1-benzoxathiol-3-ylidene)bis[2,6-dibromophenol] S,S-dioxide	4430-25-5		Cat 1	Cat 1	Cat 2
1,2-benzisothiazol-3(2H)-one	2634-33-5		Cat 1	Cat 1	Cat 1
2-Benzyl-4-chlorophenol	120-32-1		Cat 1	Cat 1	Cat 1
2-Hydroxy iso-butyric acid	594-61-6		Cat 1	Cat 1	Cat 1
4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol	140-66-9		Cat 1	Cat 2	Cat 2
alpha-Ketoglutaric acid	328-50-7		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Dibenzoyl-L-tartaric acid	2743-38-6		Cat 1	Cat 1	Cat 1
1-Naphthalene acetic acid Na salt	61-31-4		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Captan 90-concentrate	133-06-2		Cat 1	Cat 2	Cat 2
p-tert-Butylphenol (10 mg)	98-54-4		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Sodium perborate tetrahydrate	10486-00-7		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Sodium salicylate	54-21-7		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Benzoic acid	65-85-0		Cat 1	Cat 1	Cat 1
Chlorhexidine	55-56-1		Cat 1	Cat 1	Cat 1

Paraformaldehyde	30525-89-4	Cat 1	Cat 2	Cat 2
N-(2-Methylphenyl)-iminodicarbonimidic diamide (1-(o-Tolyl)biguanide)	93-69-6	Cat 1	Cat 1	Cat 1
N-Acetyl-DL-methionine	1115-47-5	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Triethanolamine orthovanadate	13476-99-8	Cat 1	Cat 2	Cat 2
4-Carboxybenzaldehyde	619-66-9	Cat 2A	Cat 1	Cat 2
Dibenzyl phosphate	1623-08-1	Cat 2A	Cat 1	Cat 1
m-Dinitrobenzene	99-65-0	Cat 2B	No Cat	No Cat
Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt	25102-12-9	No Cat	Cat 2	Cat 2
2-Mercaptopyrimidine	1450-85-7	No Cat	No Cat	No Cat
Anthracene	120-12-7	No Cat	No Cat	No Cat
Phenothiazine	92-84-2	No Cat	No Cat	No Cat
Phenylbutazone	50-33-9	No Cat	No Cat	No Cat
Silicic acid( <del>heat</del> )	1343-98-2	No Cat	No Cat	No Cat
Tetrabromobisphenol A	79-94-7	No Cat	No Cat	No Cat
Theobromine	83-67-0	No Cat	No Cat	No Cat
2-Aminophenol	95-55-6	No Cat	No Cat	No Cat
4,4' -Sulfonylbisbenzenamide	80-08-0	No Cat	No Cat	No Cat
4'-Aminoazobenzene-4-sulphonic acid	104-23-4	No Cat	No Cat	No Cat
Benzenamine, 4,4' -[1,4-phenylenebis(1-methylethylenedene)]bis-	2716-10-1	No Cat	No Cat	No Cat
Iminodibenzyl	494-19-9	No Cat	No Cat	No Cat
Magnesium carbonate	56378-72-4	No Cat	No Cat	No Cat
Phenylthiourea	103-85-5	No Cat	No Cat	No Cat

beta-Resorcylic acid	89-86-1	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Promethazine HCL	58-33-3	Cat 1	Cat 1	Cat 1
Aluminium hydroxide (Al(OH) <sub>3</sub> )	21645-51-2	No Cat	No Cat	No Cat
DL-Glutamic acid	19285-83-7	No Cat	Cat 2	Cat 2
Methanaminium, 1-carboxy-N,N,N-trimethyl-, hydroxide (1:1)	590-47-6	No Cat	No Cat	Cat 2
1,3-bis-(2,4-Diaminophenoxy) propane tetrachloride	74918-21-1	Cat 2A	Cat 1	Cat 1
Acid Red 92	18472-87-2	Cat 1	Cat 1	Cat 1
m-Phenylene diamine	108-45-2	Cat 1	Cat 1	Cat 1
gamma-(Aminocarbonyl)-N-methyl-N,N-bis(1-methylethyl)- gamma-phenyl-,	71-81-8	Cat 2A	Cat 2	No Cat
4-Amino-3-nitrophenol	610-81-1	Cat 2A	Cat 1	Cat 2
1H-Indole-2,3-dione	91-56-5	No Cat	Cat 2	No Cat
3,5-Dihydroxyacetophenone	51863-60-6	No Cat	Cat 2	Cat 2
Gluconolactone	90-80-2	No Cat	Cat 2	Cat 1
Methyl p-hydroxybenzoate	99-76-3	No Cat	Cat 2	Cat 2
Sodium tripolyphosphate	7758-29-4	No Cat	Cat 2	No Cat
Theophylline sodium acetate	8002-89-9	No Cat	Cat 2	Cat 2
Xanthinol nicotinate	437-74-1	No Cat	Cat 2	No Cat